



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 137 862**

⑫ Número de solicitud: **009701816**

⑬ Int. Cl.⁶: **A61K 9/16**

A61K 9/50

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: **31.07.1997**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.1999**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.12.1999

⑱ Solicitante/s: **INTEXIM, S.A.**
G. Via de Carles III, 98 7è. Edif. Trade
08028 Barcelona, ES

⑲ Inventor/es: **Picornell Darder, Carlos**

⑳ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

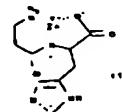
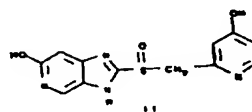
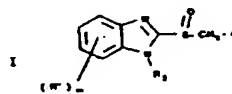
㉑ Título **Preparación farmacéutica oral que comprende un compuesto de actividad antiulcerosa y procedimiento para su obtención.**

㉒ Resumen:

Preparación farmacéutica oral que comprende un compuesto de actividad antiulcerosa y procedimiento para su obtención.

Comprende un núcleo inerte; una capa activa soluble o de desintegración rápida en agua obtenida a partir de una única solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica que comprende: un principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula I, II ó III, y por lo menos un excipiente; y una capa de recubrimiento externa gastrorresistente obtenida a partir de una solución que comprende: un polímero de recubrimiento entérico; y por lo menos un excipiente.

El procedimiento se lleva a cabo mediante 1) un recubrimiento de los núcleos inertes mediante la nebulización de la única suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica; 2) un secado de la capa activa formada durante la nebulización de la etapa anterior; y 3) un recubrimiento de los núcleos cargados mediante la nebulización de una solución que comprende un polímero de recubrimiento entérico con por lo menos un excipiente para obtener una capa de recubrimiento externa gastrorresistente.



See EP 1010423
for English translation

ES 2 137 862 A1

DESCRIPCION

Preparación farmacéutica oral que comprende un compuesto de actividad antiulcerosa y procedimiento para su obtención.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevas formulaciones farmacéuticas para la administración oral que comprenden un compuesto de actividad antiulcerosa como ingrediente activo; y a un procedimiento para la obtención de las mismas.

10 **Antecedentes de la invención**

En los últimos tiempos se vienen desarrollando numerosas técnicas para la preparación de sistemas de liberación en forma de microgránulos. En ellas, la mezcla de principio activo y excipientes puede someterse a un proceso de amasado, extrusión, esferonización, recubrimiento, etc. Cada una de estas técnicas de pelletización exige una tecnología diferente, de tal manera que existen numerosos tipos de equipos de pelletización: pailas o bombos de recubrimiento, equipos de lecho fluido, extrusionadores-esferonizadores y equipos centrífugos entre otros. El resultado final aparentemente es el mismo aunque sin embargo, existen realmente grandes diferencias entre los pellets obtenidos por cada técnica.

Se han descrito diversos tipos de microgránulos para la formulación de ciertos bencimidazoles con actividad antiulcerosa como los de las patentes europeas EP 247983, EP 244380, EP 237200 y EP 277741 y la patente internacional WO 92/22284. Este tipo de compuestos son en general ácido-lábiles y por este motivo se han desarrollado diferentes procedimientos para protegerlos del efecto del medio ácido gástrico.

En las patentes europeas EP 247983 y EP 244380 el principio activo se amasa por vía húmeda con una mezcla de excipientes que permite crear un microambiente alcalino. La mezcla se extrusiona y después se esferoniza. Los microgránulos esferonizados se recubren con una o más capas intermedias de excipientes solubles en agua, alcalinos, tamponantes, poliméricos, etc. y posteriormente se aplica una capa externa gastrorresistente.

Al ser un método de extrusión-esferonización, el rendimiento total del proceso va a depender de numerosos factores. Por un lado, durante la etapa de extrusión es imprescindible controlar dimensiones como el corte seccional y la longitud del extruido a riesgo de tener una gran dispersión en el tamaño y forma de las partículas. Ambos hechos justifican que el recubrimiento posterior pueda ser irregular e incluso se favorezca la presencia de poros a menos que se dispare una cantidad en exceso que asegure el completo recubrimiento del microgránulo, pero que a su vez, conlleva problemas a la hora de estandarizar la cesión del principio activo. Por otro lado, las características de cohesividad, firmeza y plasticidad del extruido deben ser controladas a riesgo de no garantizar su posterior esferonización.

Estos problemas se suman al hecho de que en base a tener que utilizar varios equipos tales como: amasadores, extrusores y esferonizadores, las pérdidas por amasado, extrusión y esferonización pueden ser mayores que con otros métodos de pelletización.

Las patentes europeas EP 237200 y EP 277741, esta última publicada en España como ES 2.052.697, muestran un ejemplo de recubrimiento con polvo espolvoreado (powder-layering) mediante rotogranulador. Se describen gránulos esféricos que tienen un núcleo revestido con polvo espolvoreado que contiene un compuesto bencimidazólico antiulceroso e hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución. También se describe un procedimiento para producir los mencionados gránulos esféricos caracterizado porque los núcleos de siembra se humectan por nebulización con una solución aglutinante y se les espolvorea con un polvo que contiene el principio activo y la hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

La técnica de revestimiento mediante un rotogranulador es muy abrasiva; especialmente en la fase inicial del proceso. Aparte del rozamiento de las partículas contra las paredes de la máquina debido al empuje del aire, circunstancia normal en todo lecho fluido, existe una fuerza de cizalla ejercida por el disco giratorio del rotogranulador. Todo ello conlleva con frecuencia problemas como la rotura y abrasión de los gránulos.

Estos problemas no sólo hacen más difícil el control de la liberación del principio activo sino que también afectan considerablemente al rendimiento de la producción de los gránulos. Por esta razón y a fin de disminuir éstos problemas, en la patente europea EP 277741 se propone como solución utilizar unos núcleos de siembra extremadamente duros. Para la preparación de los mencionados gránulos

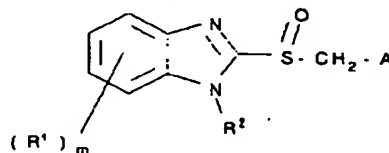
esféricos se describe en la patente europea 277741 el uso de un roto granulador de tipo centrífugo como es el granulador CF360 de Freund Co. En este procedimiento se añaden de forma sucesiva, pero quedando perfectamente separadas, dos capas. En la primera se añade el principio activo con excipientes en forma de polvo simultáneamente con una solución del ligante acuoso. En la segunda se añaden simplemente los excipientes en forma de polvo junto con la solución del ligante acuoso. El procedimiento de adición de la capa activa según la EP 277741 hace que ésta sea bastante porosa y que esté distribuida de una forma no perfectamente uniforme a lo largo de la superficie de la partícula inerte inicial.

Los gránulos esféricos obtenidos son secados durante dieciséis horas y después pasan por una cascada de tamices para seleccionar el rango de tamaños adecuado. Finalmente, para llevar a cabo el recubrimiento entérico, los gránulos secos y tamizados se introducen en un lecho fluido tipo "wurster". En resumen, los gránulos esféricos con recubrimiento gastrorresistente descritos en la patente europea EP 277741 han pasado por cuatro equipos diferentes.

Descripción de la invención

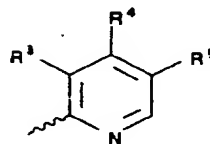
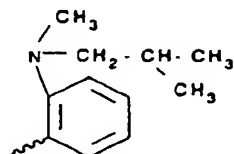
En la presente invención se ha desarrollado una formulación y una metodología de trabajo en un lecho fluido tipo "wurster" o similar. En ella se eliminan los factores negativos que inciden en los métodos descritos hasta el momento e incorpora diferencias sustanciales frente a los métodos de las patentes anteriores de pellets que contienen bencimidazoles.

La presente invención tiene por objeto encontrar nuevas formulaciones farmacéuticas para la administración oral de principios activos antiulcerosos del tipo bencimidazoles de fórmula I



en donde:

A puede ser:

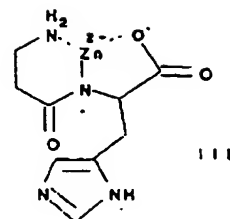
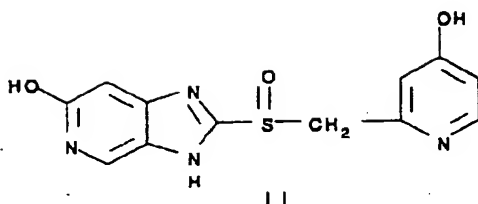


en donde: R³ y R⁵ son iguales o distintos, pudiendo ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y R⁴ es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o alcoxicicloalquil,

R¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcoxialquil, carbamoil, carbamoilalquil, hidroxi, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil, carbamoiloxi, nitro, aciloxi, aril, ariloxi, alquiltio o alquilsulfinil;

R² es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoil, alquylcarbamoil, dialquylcarbamoil, alquylcarbonilmetil, alcóxicarbonilmetil o alquilsulfonil; y, m es un número entero de 0 a 4;

o de fórmula II ó III:



denominados, en adelante, de forma general como compuestos antiulcerosos.

Las nuevas formulaciones galénicas objeto de la presente invención se caracterizan por ser gránulos esféricos con una capa de carga activa homogénea y una superficie muy poco porosa, formados mediante el recubrimiento de un núcleo inerte por nebulización de una única mezcla acuosa o hidroalcohólica que contiene el principio activo (compuesto antiulceroso) junto con el resto de excipientes. A continuación, en el mismo equipo y tras una corta etapa de secado, los gránulos obtenidos se someten a una etapa de recubrimiento entérico. Opcionalmente, si se desea obtener un menor contenido de humedad se puede recurrir a un secado adicional.

Dichas formulaciones resuelven satisfactoriamente y de forma innovadora las dificultades que se describen en el estado de la técnica anterior, a la vez que presentan resistencia a la disolución en medio ácido (gastrorresistentes) y se disuelven rápidamente en ambiente alcalino presentando una desintegración de los gránulos y cesión de principio activo excelente.

En la presente invención se ha resuelto de forma satisfactoria la dificultad que supone revestir el núcleo inerte con una solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica que contiene un compuesto antiulceroso, por lo general, muy lábil en ambiente o medio ácido y en disolución acuosa, en presencia de excipientes disgregantes-hinchantes que provocan un aumento de la viscosidad que dificulta enormemente su nebulización sobre los núcleos inertes.

El lecho fluido tipo "wurster" o similar en el que se lleva a cabo el proceso de recubrimiento minimiza la abrasión causada por la rotogranulación. Por lo tanto, no es necesaria la utilización de un núcleo inerte especialmente duro.

El microgránulo no se somete a ningún proceso de amasado ni extrusión, ni tampoco es un núcleo inerte recubierto con polvo espolvoreado junto a un ligante acuoso. El microgránulo utilizado en la presente invención consiste en un núcleo inerte que se recubre con una única capa activa constituida por una suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica que comprende el componente antiulceroso y por lo menos un excipiente disgregante-hinchante, un ligante, un medio alcalinizante, un tensioactivo y un diluyente.

Al disparar una única suspensión-solución sobre el núcleo inerte, se llega a obtener un producto menos poroso y más homogéneo que en los procedimientos conocidos hasta el momento y se consigue una gran simplificación de todas las manipulaciones posteriores.

A su vez, a diferencia de lo que ocurre en la técnica anterior (EP 244.380, EP 277.983, EP 237.200, EP 277.741, PCT WO92/22289) en la que el procedimiento de obtención se lleva a cabo en varios equipos diferentes, en la presente invención, la totalidad del proceso se lleva a cabo en un único equipo de lecho fluido por lo que se minimizan las pérdidas de tiempo y de producto a la vez que se respetan con más facilidad las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos (GMP's). Incluso, al evitar manipulaciones y pasos intermedios se reduce considerablemente la inversión en maquinaria e instalaciones.

Los núcleos inertes empleados son microgránulos esféricos neutros que pueden tener en su composición dos o más de las siguientes sustancias: sorbitol, manitol, sacarosa, almidón, celulosa microcristalina, lactosa, glucosa, trehalosa, maltitol y fructosa. El tamaño inicial de los mismos puede estar comprendido entre 200 y 1800 micras, preferentemente entre 600-900 micras.

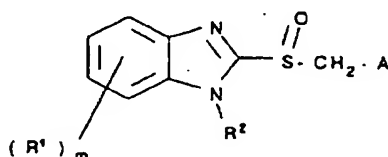
La solución-suspensión acuosa ó hidroalcohólica única que se nebuliza sobre el núcleo inerte está formada por el principio activo con actividad antiulcerosa y el resto de excipientes. El medio hidroalcohólico está formado por mezclas de agua:etanol en proporciones menores o iguales al 50 % v/v, preferentemente entre 25-45 % v/v.

La preparación farmacéutica oral de la presente invención comprende un compuesto de actividad antiulcerosa como principio activo y se caracteriza por el hecho de que además comprende:

a) un núcleo inerte;

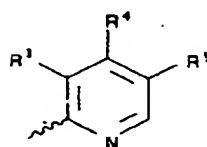
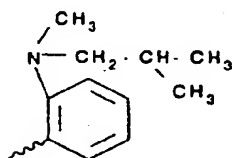
b) una capa activa soluble o de desintegración rápida en agua obtenida a partir de una única solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica que comprende:

- un principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula general I



en donde:

A puede ser:

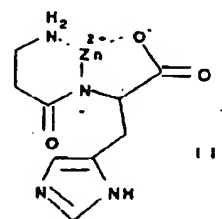
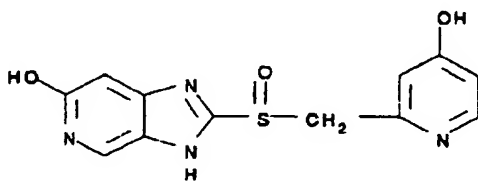


en donde: R³ y R⁵ son iguales o distintos, pudiendo ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y R⁴ es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o alcoxialcoquil,

R¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcoxialquil, carbamoil, carbamoilalquil, hidroxil, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil, carbamoiloil, nitro, aciloxi, aril, ariloxi, alquiltio o alquilsulfinil;

R² es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoil, alquilarbamoil, dialquilarbamoil, alquilarbonilmetil, alcoxicarbonilmetil, alquilsulfonyl; y, m es un número entero de 0 a 4;

o de fórmula II ó III,



- por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende: un ligante, un compuesto de reacción alcalina, un tensioactivo, un material de carga y un excipiente

disgregante-hinchante; y

c) una capa de recubrimiento externa gastrorresistente obtenida a partir de una solución que comprende:

5 - un polímero de recubrimiento entérico; y

- por lo menos un excipiente seleccionado entre el grupo que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un pigmento y un lubricante.

10 Entre los excipientes presentes en la suspensión-solución del compuesto activo de fórmula I, II ó III que se nebuliza sobre los núcleos inertes se encuentran:

a) un ligante o mezcla de ligantes: sacarosa, almidón, metilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), dextrina o
15 goma arábica, disueltos en agua, etanol, o una mezcla de ambos (50% v/v o menos).

b) un compuesto de reacción alcalina, como es el fosfato trisódico y disódico, el óxido, hidróxido o carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato, fosfato o citrato de aluminio, calcio, sodio o potasio, los compuestos mixtos de aluminio/magnesio $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ ó $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$
20 ó compuestos similares y aminoácidos de reacción alcalina.

c) un tensioactivo; como pueden ser el laurilsulfato sódico, polisorbato, poloxamer y otros tensioactivos iónicos y no iónicos.

25 d) un material de carga como lactosa, almidón, sacarosa o celulosa microcristalina

e) un compuesto disgregante-hinchante, como puede ser almidón, carboximetilcelulosa cálcica (CMC_{Ca}), almidón glicolato sódico ó hidroxipropilcelulosa (L-HPC).

30 Una vez conformados los microgránulos por nebulización de la suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica conteniendo el principio activo, se secan y se recubren con una capa de recubrimiento entérico.

Como polímeros de recubrimiento entérico pueden utilizarse: metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxibutilcelulosa (HBC), HPMC, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa (HMC), HPC, polioxietilenglicol, aceite de ricino, acetato ftalato de celulosa, ftalato de HPMC, acetato succinato de HMC, carboximetilamilopectina sódica, quitosán, ácido alginico, carragenanos, galactomananos, tragacanto, goma laca, agar-agar, goma arábica, goma guar y goma xantano, ácidos poliacrílicos, metacrílicos y sus sales, alcohol polivinílico (PVA), óxidos de polietileno y polipropileno y sus mezclas. El polímero gastrorresistente puede acompañarse de: plastificantes como el trietilcitrato (TEC), polietilenglicol (PEG), alcohol cetílico y estearílico; tensioactivos como laurilsulfato sódico, polisorbato y poloxamer; pigmentos como dióxido de titanio, sesquióxido de hierro; lubricantes como talco, estearato magnésico o gliceril monoestearato, así como una mezcla de los mismos.

45 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de fabricación de dichas formulaciones galénicas.

El procedimiento para la obtención de la preparación farmacéutica oral según la invención se caracteriza por el hecho de que se lleva a cabo:

50 1) un recubrimiento de los núcleos inertes mediante la nebulización de una única suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica, descrita más arriba, que comprende:

- el principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula II o III y

55 - por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende: ligantes, compuestos de reacción alcalina, tensioactivos, material de carga y excipientes disgregante-hinchante;

2) un secado de la capa activa formada durante la nebulización de la etapa anterior; y

60 3) un recubrimiento de los núcleos cargados mediante la nebulización de una solución que comprende un polímero de recubrimiento entérico con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado.

cionado de entre el grupo que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un pigmento y un lubricante, para obtener una capa de recubrimiento externa gastrorresistente.

Opcionalmente, después de la etapa 3) de recubrimiento de los núcleos cargados se lleva a cabo un secado adicional.

A continuación, se describirá el procedimiento de la invención haciéndose especial referencia a la metodología y porcentajes utilizados de cada uno de sus componentes.

En un depósito de dimensiones adecuadas se prepara una solución acuosa o hidroalcohólica alcalina al incorporar al vehículo acuoso o hidroalcohólico el compuesto de reacción alcalina en un porcentaje entre el 0,1%-5% (p/p). Mediante agitación continua se incorpora el compuesto bencimidazólico antiulceroso u otro compuesto con actividad antiulcerosa (6%-25% p/p) y el material de carga (0,5-15% p/p). A la suspensión-solución obtenida se le incorpora el agente tensioactivo (0,01%-3% p/p), un ligante y un agente disgregante-hinchante en porcentajes comprendidos entre 2%-10% respectivamente, teniendo en cuenta los tiempos de uso de la solución preparada.

La homogeneización de la mezcla se lleva a cabo con agitación continua y a temperatura ambiente ($23 \pm 2^\circ\text{C}$). La agitación se mantiene durante la fase de nebulización de la capa activa sobre los pellets inertes: proceso que se realiza en un equipo de lecho fluido tipo "wurster" o similar en el que se vierten los núcleos inertes con tamaño de $850\mu\text{m}$. Las condiciones de nebulización son las siguientes: Presión de nebulización: 2-3bar. Temperatura de producto: $35-45^\circ\text{C}$. Volumen de aire: $700-1200\text{m}^3/\text{h}$ a $80-90^\circ\text{C}$. Diámetro de boquilla: 1,2 mm).

Una vez finalizada la fase de carga, los núcleos recubiertos con el principio activo se secan en el mismo equipo. El caudal de aire es de $600-800\text{m}^3/\text{h}$ a temperatura $35-45^\circ\text{C}$ durante 45 minutos.

La siguiente etapa es el recubrimiento entérico de los pellets activos que se lleva a cabo en el mismo equipo. Se prepara una dispersión acuosa u orgánica del polímero gastrorresistente (10-40% p/p). A su vez, se disuelve el plastificante (0,2-10% p/p) en agua y se añade con agitación constante el agente tensioactivo (hasta un 3% p/p) y en caso de ser necesario, pigmentos (0-5% p/p) y lubricantes (0,5-16% p/p). Una vez homogeneizada la mezcla se incorpora la dispersión del polímero gastrorresistente (25-45% p/p) manteniendo la agitación.

Para obtener un menor contenido de humedad puede procederse a un secado adicional mediante un secador convencional.

Más de un 90% de los microgránulos resultantes deben presentar un diámetro comprendido entre 0,4 y 1,95 mm y más concretamente entre 0,5-1,8 mm.

Los núcleos objeto de la presente invención son resistentes a la disolución en medio ácido, se disuelven rápidamente en ambiente alcalino, son estables durante largos periodos de almacenamiento, presentan excelentes características de desintegración y la capa activa es más homogénea y menos porosa que los gránulos descritos en las patentes anteriores.

Con la presente invención se resuelven satisfactoriamente los inconvenientes derivados de la técnica anterior puesto que se prepara una única suspensión-solución con la que se cargan los núcleos inertes. Para esta fase se utiliza un equipo de lecho fluido tipo wurster o similar mucho menos abrasivo que el roto granulador que tiene que ser empleado cuando se recubre un núcleo de siembra con un polvo activo y una disolución de un ligante.

Desde que se inicia la carga de los núcleos inertes hasta que se finaliza el recubrimiento entérico, todo el procedimiento se ha realizado en un único equipo de lecho fluido tipo "wurster" o similar, a diferencia de otros procedimientos que transcurren en equipos diferentes.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una fotografía obtenida por microscopía electrónica de barrido que muestra una sección del pellet de lansoprazol del ejemplo 1.

Las figuras 2 y 3, son fotografías también obtenidas por microscopía electrónica que muestran más detalles de las capas presentes.

La figura 4 es una fotografía que muestra la porosidad de la cubierta.

Las figuras 5, 6 y 7, son fotografías que muestran una sección del pellet de omeprazol del ejemplo 2 con recubrimiento gastrorresistente de fórmula I.

La figura 8 es una fotografía que muestra la homogeneidad de la cubierta y la escasez de poros.

Ejemplos

Para mayor comprensión de cuanto se ha expuesto se acompañan unos ejemplos en los que esquemáticamente y tan sólo a título de ejemplo no limitativo, se representa un caso práctico de realización de la invención.

Ejemplo 1

En un recipiente de acero inoxidable de suficiente capacidad se prepara una solución acuosa alcalinizante de fosfato trisódico a la que se incorpora mediante agitación continua lansoprazol, lactosa y laurilsulfato sódico. Cuando la mezcla es homogénea se incorpora la solución acuosa coloidal de hidroxipropilmetilcelulosa (13,50% p/p) manteniendo la agitación a fin de garantizar la homogeneidad del producto. Sobre dicha solución-suspensión se incorpora L-HPC. La agitación se mantiene hasta el momento de pulverizar sobre los pellets neutros.

Lansoprazol	1,29 Kg
Laurilsulfato sódico	$5,28 \cdot 10^{-3}$ Kg
Fosfato disódico cristalizado ...	0,052 Kg
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,68 Kg
Lactosa	0,51 Kg
Hidroxipropilcelulosa	0,39 Kg
Agua	14,28 Kg

Se introducen 10 kg de núcleos inertes compuestos por sacarosa (62,5-91,5%) y almidón (37,5-8,5%) de 800 micras de tamaño medio en un lecho fluido NIRO tipo "wurster" y se recubren con la solución-suspensión antes preparada en las siguientes condiciones: caudal de aire: 250 m³/hora. Diámetro de boquillas: 1,2 mm. Presión de pulverización: 2,5 bar. Nebulización de producto: 100 g/min. Temperatura del aire: 85°C. Temperatura de producto: 38°C.

A continuación se secan los núcleos cargados en el mismo lecho durante 45 minutos con aire a una temperatura de 35°C con un caudal de aire de 250 m³/h para obtener el grado de humedad adecuado.

Los gránulos secos se someten a revestimiento entérico nebulizando la solución-suspensión gastrorresistente detallada a continuación y que se prepara a partir de la solución acuosa de polietilenglicol a la que se incorporan el resto de los excipientes mediante agitación continua

Talco	0,57 Kg
Dióxido de titanio	0,18 Kg
Polietilenglicol 6000	0,18 Kg
Polisorbato	0,08 Kg
Eudragit L30D55	5,78 Kg
Agua	12,14 Kg

Las condiciones de trabajo son las siguientes: caudal de aire: 250 m³/hora. Diámetro de boquillas: 1,2 mm. Presión de pulverización: 2,5 bar. Nebulización de producto: 100g/min. Temperatura del aire: 70°C. Temperatura de producto: 36°C.

El secado opcional de los pellets recubiertos se lleva a cabo durante 45 minutos con aire a una temperatura de 35°C con un caudal de aire de 250 m³/h.

A continuación se detallan los resultados de los estudios de estabilidad llevados a cabo en un lote de pellets de Lansoprazol en diferentes condiciones de almacenamiento: temperatura ambiente, y 40°C y humedad relativa 75%.

ES 2 137 862 A1

Condiciones de almacenamiento: Temperatura ambiente Envase: Frasco vidrio topacio con bolsa de silicagel en el interior provisto de tapón metálico con rosca que incluye un sello de plástico zeleeastic						
Tiempo de ensayo	Color	Gastrorresistencia	Cesión	P. activo	Humedad	Transmitancia a 440nm
hora cero	blanco crema	98,8 %	82,8 %	33,0mg/370mg	1,62 %	97 %
1 mes	blanco crema	98,6 %	82,0 %	33,0mg/370mg	1,50	97 %
3 meses	blanco crema	97,0 %	80,9 %	32,8mg/370mg	1,48 %	97 %
6 meses	blanco crema	97,4 %	79,8 %	32,0mg/370mg	1,47 %	96 %
18 meses	blanco crema	97,1 %	78,9 %	31,9mg/370mg	1,46 %	95 %

Condiciones de almacenamiento: Temperatura 40°C, 75% de humedad Envase: Frasco vidrio topacio con bolsa de silicagel en el interior provisto de tapón metálico con rosca que incluye un sello de plástico zeleeastic						
Tiempo de ensayo	Color	Gastrorresistencia	Cesión	P. activo	Humedad	Transmitancia a 440nm
hora cero	blanco crema	98,8 %	82,8 %	33,0mg/370mg	1,62 %	97 %
1 mes	blanco crema	97,8 %	81,2 %	32,0mg/370mg	0,9 %	95 %
3 meses	blanco crema	97,6 %	80,8 %	31,8mg/370mg	1,27 %	93 %
6 meses	blanco crema	96,9 %	79,8 %	31,2mg/370mg	1,32 %	92 %

No se detectan diferencias significativas en los valores de gastrorresistencia y cesión de principio activo respecto a los valores iniciales independientemente de las condiciones de almacenamiento. Ambos ensayos se llevan a cabo según la Farmacopea USP XXIII.

La potencia de principio activo se determina por cromatografía líquida de alta resolución. Los productos de degradación se evalúan en base a los resultados de transmitancia detectadas a 440nm.

De los resultados obtenidos se deduce que no hay grandes diferencias con respecto a los valores iniciales. Una ligera pérdida de actividad puede ser detectada a los seis meses de almacenamiento a temperatura de 40°C que justifica la disminución en los valores de transmitancia a 440nm.

De los resultados obtenidos se verifica la estabilidad química del principio activo en las condiciones de almacenamiento ensayadas. Por otro lado, no se aprecian variaciones considerables en la humedad de

los pellets durante el almacenamiento, asegurándose con ello la estabilidad física de la formulación.

Todos éstos resultados demuestran la estabilidad de las formulaciones objeto de la presente invención, que se diferencian además de las descritas en la técnica anterior por que no poseen capa intermedio de separación entre la capa activa y la gástrorresistente.

El estudio de microscopia electrónica de barrido se lleva a cabo en un scanning microscope Jeol JSM6400. La fotografía número 1 muestra una sección del pellet de lansoprazol del ejemplo 1 en la que puede observarse claramente la presencia del núcleo inerte, la capa activa, íntimamente unida al núcleo, y la cubierta gástrorresistente. Las fotografías números 2 y 3 muestran más detalles de ambas capas con mayor nitidez mostrando la ausencia de capa intermedia de separación entre ambas. La fotografía número 4 muestra la poca porosidad de la cubierta. La escasez de poros superficiales justifica la estabilidad física-química del pellet.

15 Ejemplo 2

En un recipiente de acero inoxidable se prepara la solución acuosa alcalinizante de fosfato disódico sobre la que se incorpora el omeprazol, lactosa y el laurilsulfato sódico. La agitación se mantiene hasta homogeneidad total y se incorpora la solución coloidal de hidroxipropilmetilcelulosa (12,55 % p/p) y la hidroxipropilcelulosa (L-HPC) La agitación se mantiene hasta el momento de la pulverización sobre los pellets neutros.

La composición cuali-cuantitativa de esta solución-suspensión es la siguiente.

25	Omeprazol	1,38 Kg
	Laurilsulfato sódico	5,28 10^{-3} Kg
	Fosfato disódico cristalizado ...	0,052 Kg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	0,68 Kg
	Lactosa	0,51 Kg
30	Hidroxipropilcelulosa	0,39 Kg
	Agua	14,28 Kg

Se introducen 10 Kg de núcleos inertes compuestos por sacarosa (62,5-91,5 %) y almidón (37,5-8,5 %) de 850 micras de tamaño medio en un lecho fluido NIRO tipo "wurster" y se recubren con la solución-suspensión anterior, trabajando en las siguientes condiciones: caudal de aire: 250 m³/hora. Diámetro de boquillas: 1,2 mm. Presión de pulverización: 2,5 bar. Nebulización de producto: 100 g/min. Temperatura del aire: 75°C. Temperatura de producto: 35°C.

A continuación se secan los núcleos cargados para obtener el grado de humedad adecuado en el mismo lecho durante 30 minutos con aire a una temperatura de 35°C con un caudal de aire de 250 m³/h.

Los gránulos secos se someten a revestimiento entérico nebulizando cualquiera de las fórmulas de gástrorresistencia mostradas a continuación y que se preparan a partir de la solución acuosa de polietilenglicol a la que se incorporan el resto de excipientes mediante agitación continua (fórmula I) ó a partir de la solución orgánica de acetona y alcohol etílico a la que se incorpora el resto de excipientes con agitación continua (fórmula II).

Fórmula I

50	Talco	0,57 Kg g
	Dióxido de titanio	0,18 Kg
	Polietilenglicol 6000	0,18 Kg
	Polisorbato	0,08 Kg
	Eudragit L30D55	5,78 Kg
55	Agua	12,14 Kg.

Fórmula II

	Acetona	20,86 Kg
	Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato	2,35 Kg
	Dietil ftalato	0,011 Kg
60	Alcohol etílico	8,93 Kg

Para ello se trabaja en las siguientes condiciones: caudal de aire: 250 m³/hora

ES 2 137 862 A1

Diámetro de boquillas: 1,2 mm. Presión de pulverización: 2,5 bar. Nebulización de producto: 100 g/min. Temperatura del aire: 70°C. Temperatura de producto: 36°C.

5 El secado de los pellets recubiertos se lleva a cabo durante 45 minutos con aire a una temperatura de 35°C y con un caudal de 250 m³/h.

10 A continuación se detallan los resultados de los estudios de estabilidad llevados a cabo con un lote de Omeprazol en diferentes condiciones de almacenamiento: temperatura ambiente, y 30°C y humedad relativa 65%.

Condiciones de almacenamiento: Temperatura ambiente Envase: Frasco vidrio topacio con bolsa de silicagel en el interior provisto de tapón metálico con rosca que incluye un sello de plástico zeleeastic						
Tiempo de ensayo	Color	Gastrorresistencia	Cesión	P. activo	Humedad	Transmitancia a 440nm
hora cero	blanco crema	99,0 %	94,0 %	20,4mg/233mg	1,12 %	98 %
1 mes	blanco crema	99,6 %	93,7 %	20,5mg/233mg	1,14 %	98 %
3 meses	blanco crema	98,9 %	93,5 %	20,6mg/233mg	1,20 %	98 %
6 meses	blanco crema	98,6 %	93,0 %	20,3mg/233mg	1,25 %	98 %
18 meses	blanco crema	97,4 %	91,0 %	20,2mg/233mg	1,35 %	96 %

Condiciones de almacenamiento: Temperatura 30°C. Humedad: 65% Envase: Frasco vidrio topacio con bolsa de silicagel en el interior provisto de tapón metálico con rosca que incluye un sello de plástico zeleeastic						
Tiempo de ensayo	Color	Gastrorresistencia	Cesión	P. activo	Humedad	Transmitancia a 440nm
hora cero	blanco crema	99,0 %	94,0 %	20,4mg/233mg	1,12 %	98 %
1 mes	blanco crema	98,0 %	93,8 %	20,0mg/233mg	1,16 %	97 %
3 meses	blanco crema	97,8 %	93,1 %	20,5mg/233mg	1,26 %	96 %
6 meses	blanco crema	97,0 %	92,6 %	20,3mg/233mg	1,37 %	95 %

Los valores de gastrorresistencia, humedad y cesión justifican la estabilidad física del pellet en las condiciones de almacenamiento ensayadas. A su vez, la potencia del principio activo así como los valores

ES 2 137 862 A1

de transmitancia a 440nm garantizan la estabilidad química de la formulación.

Todos éstos resultados demuestran la estabilidad de las formulaciones objeto de la presente invención, que se diferencian además de las descritas en la técnica anterior por que no poseen capa intermedia de separación entre la capa activa y la gastrorresistente.

El estudio de microscopía electrónica de barrido se lleva a cabo en un scanning microscope Jeol JSM6400. Las fotografías números 5, 6 y 7 muestran una sección del pellet de omeprazol del ejemplo 2 con recubrimiento gastrorresistente de fórmula I, en las que puede observarse claramente la presencia del núcleo inerte, la capa activa, íntimamente unida al núcleo, y la cubierta gastrorresistente. La fotografía número 8 revela la homogeneidad de la cubierta y la escasez de poros, factores que favorecen la estabilidad física del pellet.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

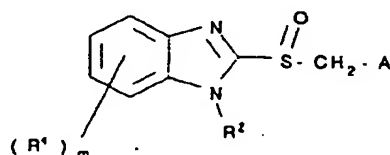
REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica oral que comprende un compuesto de actividad antiulcerosa como principio activo, **caracterizada** por el hecho de que comprende:

a) un núcleo inerte;

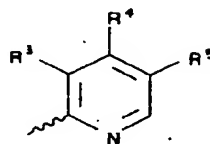
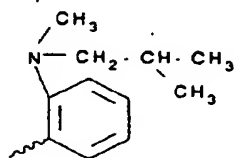
b) una capa activa soluble o de desintegración rápida en agua obtenida a partir de una única solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica que comprende:

- un principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula general I



en donde:

A puede ser:

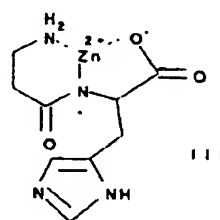
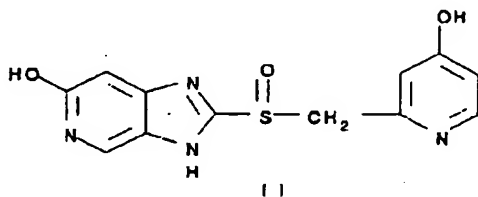


en donde: R³ y R⁵ son iguales o distintos, pudiendo ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y R⁴ es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o alcoxialcoquil,

R¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcoxialquil, carbamoil, carbamoilalquil, hidroxi, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil, carbamoiloxi, nitro, aciloxi, aril, ariloxi, alquiltio o alquilsulfonil;

R² es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoil, alquilcarbamoil, dialquilcarbamoil, alquilcarbonilmetil, alcoxycarbonilmetil o alquilsulfonil; y, m es un número entero de 0 a 4;

o de fórmula II ó III,



- por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende: un ligante, un compuesto de reacción alcalina, un tensioactivo, un material de carga y un excipiente

disgregante-hinchante; y

c) una capa de recubrimiento externa gastrorresistente obtenida a partir de una solución que comprende:

5 - un polímero de recubrimiento entérico; y

- por lo menos un excipiente seleccionado entre el grupo que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un pigmento y un lubricante.

10 2. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicho núcleo inerte es un microgránulo esférico neutro que comprende en su composición dos o más de las siguientes sustancias: sorbitol, manitol, sacarosa, almidón, celulosa microcristalina, lactosa, glucosa, trehalosa, maltitol o fructosa.

15 3. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** por el hecho de que dicho núcleo inerte presenta un tamaño inicial comprendido entre 200 y 1800 micras, preferentemente entre 600-900 micras.

20 4. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicho ligante presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende sacarosa, almidón, metilcelulosa, CMC, HPC, HPMC, polivinilpirrolidona (PVP), dextrina o goma arábica, bien solos o mezclados, disueltos en agua, etanol o una mezcla de ambos al 50 % (v/v).

25 5. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicho compuesto de reacción alcalina presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende fosfato trisódico, fosfato disódico, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato, fosfato, o citrato de aluminio, calcio, sodio o potasio, y los compuestos mixtos de aluminio/magnesio $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ ó $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$, y aminoácidos de reacción alcalina.

30 6. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicho tensioactivo presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende laurilsulfato sódico, polisorbato, poloxamer u otros tensioactivos iónicos y no iónicos.

35 7. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicho material de carga presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende lactosa, almidón, sacarosa y celulosa microcristalina.

40 8. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicho excipiente disgregante-hinchante presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende almidón, CMCCa, almidón glicolato sódico y L-HPC.

45 9. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicho polímero de recubrimiento entérico presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende metilcelulosa, HEC, HBC, HPMC, etilcelulosa, HMC, HPC, polioxietilenglicol, aceite de ricino, aceto ftalato de celulosa, ftalato de HPMC, acetato succinato de HMC, carboximetilaminopectina sódica, chitosán, ácido alginico, carragenatos, galactomananos, tragacanto, goma laca, agar-agar, goma arábica, goma guar, goma xantano, ácidos poliacrílicos, metacrílicos y sus sales, PVA, óxidos de polietileno y polipropileno y sus mezclas.

50 10. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicho plastificante presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende TEC, PEG, alcohol cetílico y estearílico.

55 11. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicho tensioactivo presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende laurilsulfato sódico, polisorbato y poloxamer.

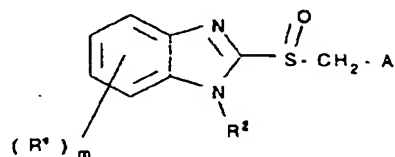
60 12. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicho pigmento presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende dióxido de titanio y sesquióxido de hierro.

13. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho lubricante presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende talco, estearato magnésico y gliceril monoestearato.

14. Procedimiento para la obtención de una preparación farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que se lleva a cabo:

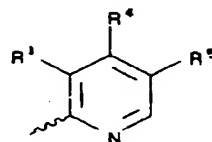
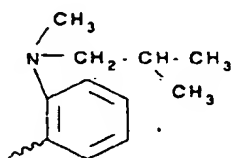
1) un recubrimiento de los núcleos inertes mediante la nebulización de una única suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica que comprende:

- un principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula general I



en donde:

A puede ser:

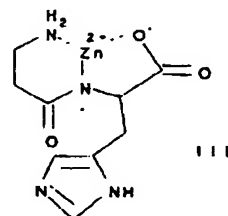
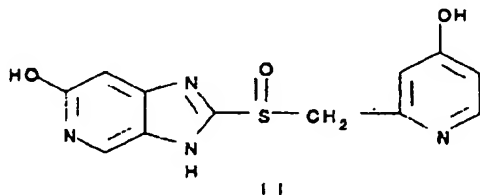


en donde: R³ y R⁵ son iguales o distintos, pudiendo ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcóxialcoxi; y R⁴ es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcóxialcoxi, o alcóxialcoquil.

R¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcóxialquil, carbamoil, carbamoilalquil, hidroxi, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil, carbamoiloxi, nitro, aciloxi, aril, ariloxi, alquiltio o alquilsulfinil;

R² es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoil, alquilarbamoil, dialquilarbamoil, alquilarbonilmetil, alcóxicarbonilmetil o alquilsulfonyl; y, m es un número entero de 0 a 4;

o de fórmula II ó III,



- por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende: ligantes, compuestos de reacción alcalina, tensioactivos, material de carga y excipientes disgregante-hinchante;

5 2) un secado de la capa activa formada durante la nebulización de la etapa anterior; y

3) un recubrimiento de los núcleos cargados mediante la nebulización de una solución que comprende un polímero de recubrimiento entérico con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un pigmento y un lubricante,
10 para obtener una capa de recubrimiento externa gastrorresistente.

15 15. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado** por el hecho de que después de la etapa 3) de recubrimiento de los núcleos cargados se lleva a cabo un secado adicional.

16. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado** por el hecho de que dicho ligante presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende sacarosa, almidón, metilcelulosa, CMC, HPC, HPMC, polivinilpirrolidona (PVP), dextrina o goma arábica, bien solos o mezclados, disuelto en agua, etanol o una mezcla de ambos al 50% (v/v).

17. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado** por el hecho de que dicho compuesto de reacción alcalina presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende fosfato trisódico, fosfato disódico, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato, fosfato, o citrato de aluminio, calcio, sodio o potasio, y los compuestos mixtos de aluminio/magnesio $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ ó $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$, y aminoácidos de reacción alcalina.
25

18. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado** por el hecho de que dicho tensioactivo presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende laurilsulfato sódico, polisorbato, poloxamer u otros tensioactivos iónicos y no iónicos.
30

19. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado** por el hecho de que dicho material de carga presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende lactosa, almidón, sacarosa y celulosa microcristalina.

20. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado** por el hecho de que dicho excipiente disgregante-hinchante presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende almidón, CMCCa, almidón glicolato sódico y L-HPC.
35

21. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado** por el hecho de que dicho polímero de recubrimiento entérico presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende metilcelulosa, HEC, HBC, HPMC, etilcelulosa, HMC, HPC, polioxietilenglicol, aceite de ricino, aceto ftalato de celulosa, ftalato de HPMC, acetato succinatode HMC, carboximetilaminopectinasódica, chitosán, ácido alginico, carragenatos, galactomananos, tragacanto, goma laca, agar-agar, goma arábica, goma guar, goma xantano, ácidos poliacrílicos, metacrílicos y sus sales, PVA, óxidos de polietileno y polipropileno y sus mezclas.
40 45

22. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado** por el hecho de que dicho plastificante presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende TEC, PEG, alcohol cetílico y estearílico.

23. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado** por el hecho de que dicho tensioactivo presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende laurilsulfato sódico, polisorbato y poloxamer.
50

24. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado** por el hecho de que dicho pigmento presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende dióxido de titanio y sesquióxido de hierro.
55

25. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado** por el hecho de que dicho lubricante presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende talco, estearato magnésico y gliceril monoestearato.
60



FIGURA 1

ES 2 137 862 A1

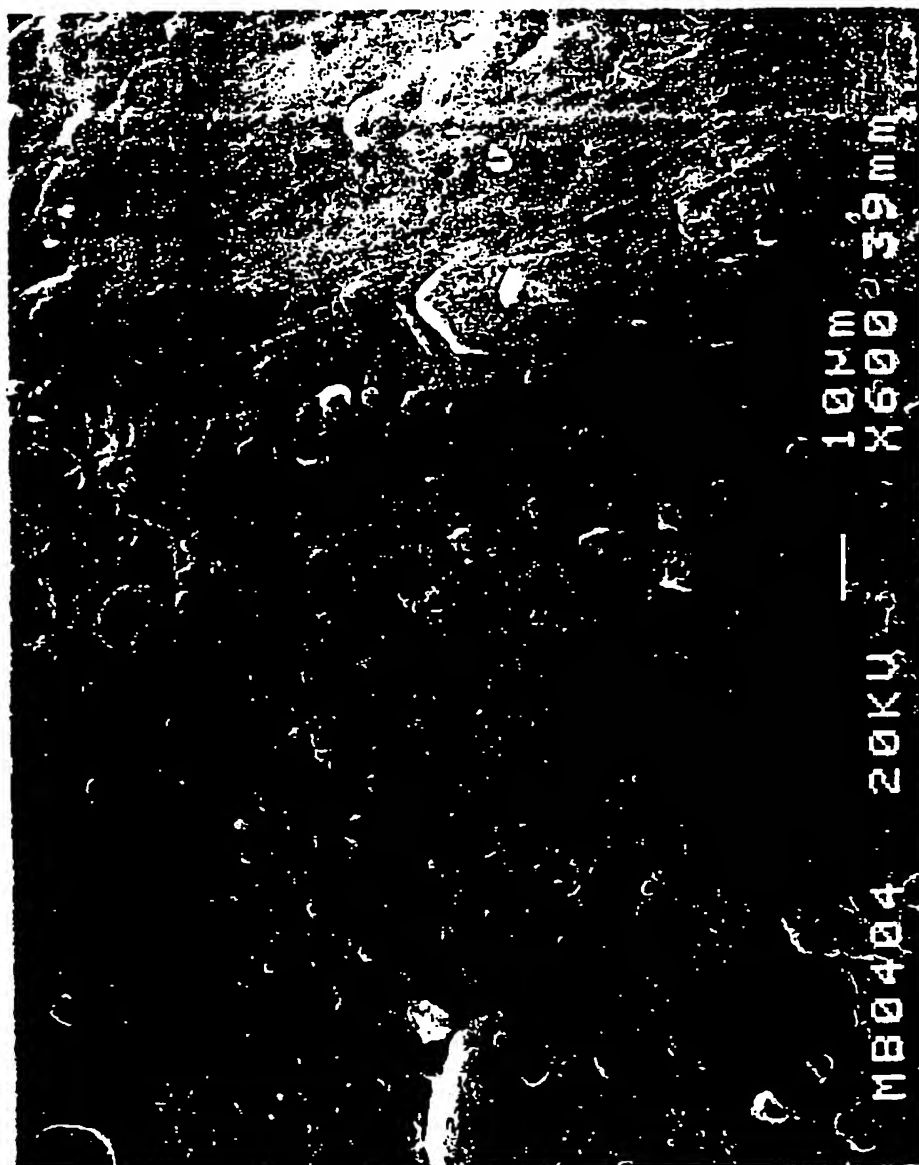


FIGURA 2



FIGURA 3

FIGURA 4



ES 2 137 862 A1

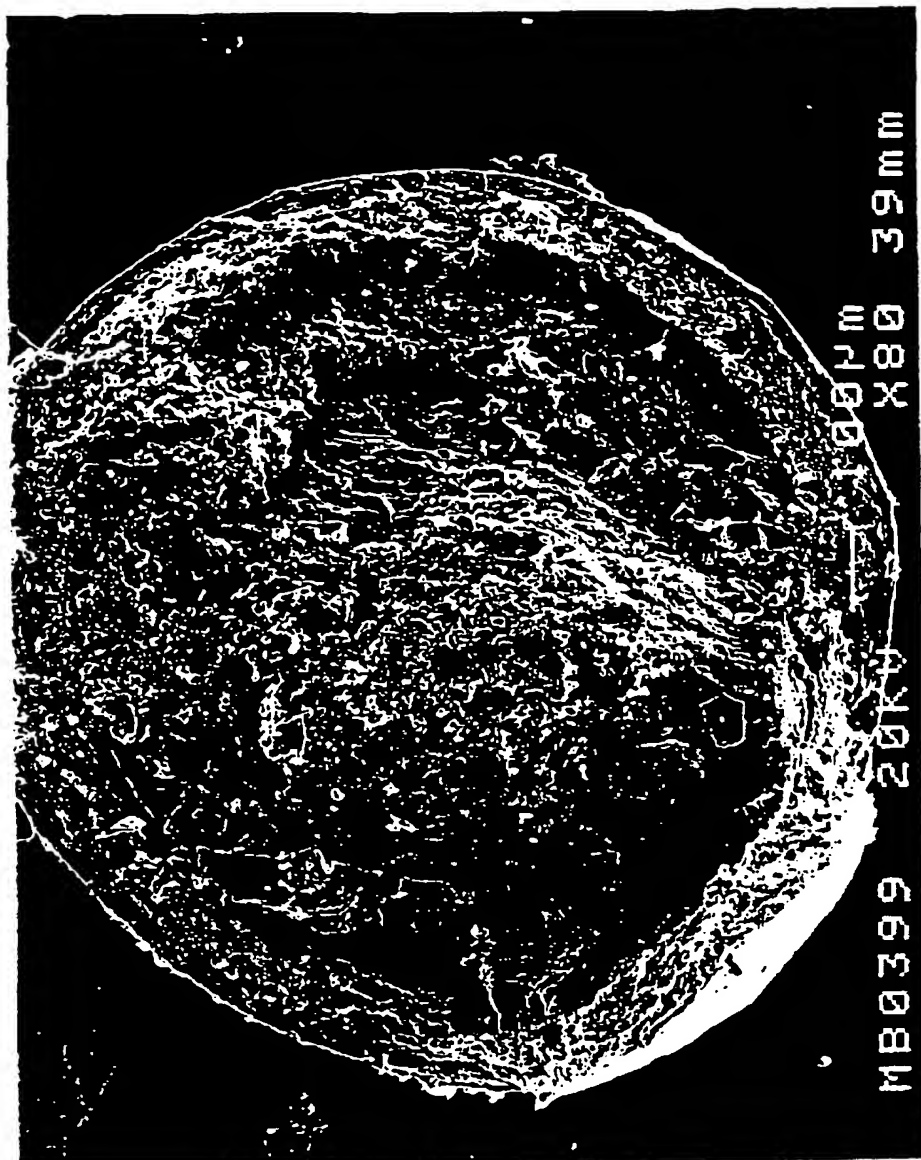
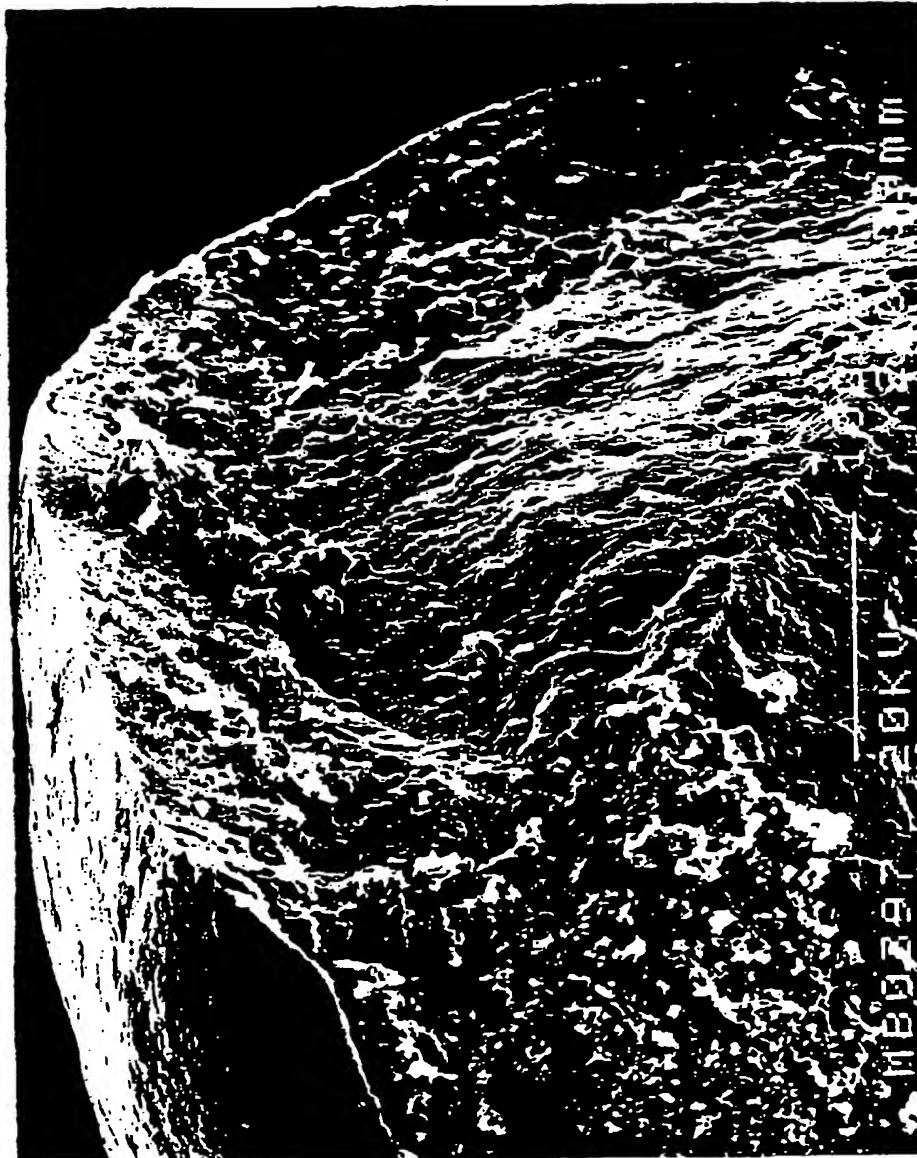


FIGURA 5

FIGURA 6

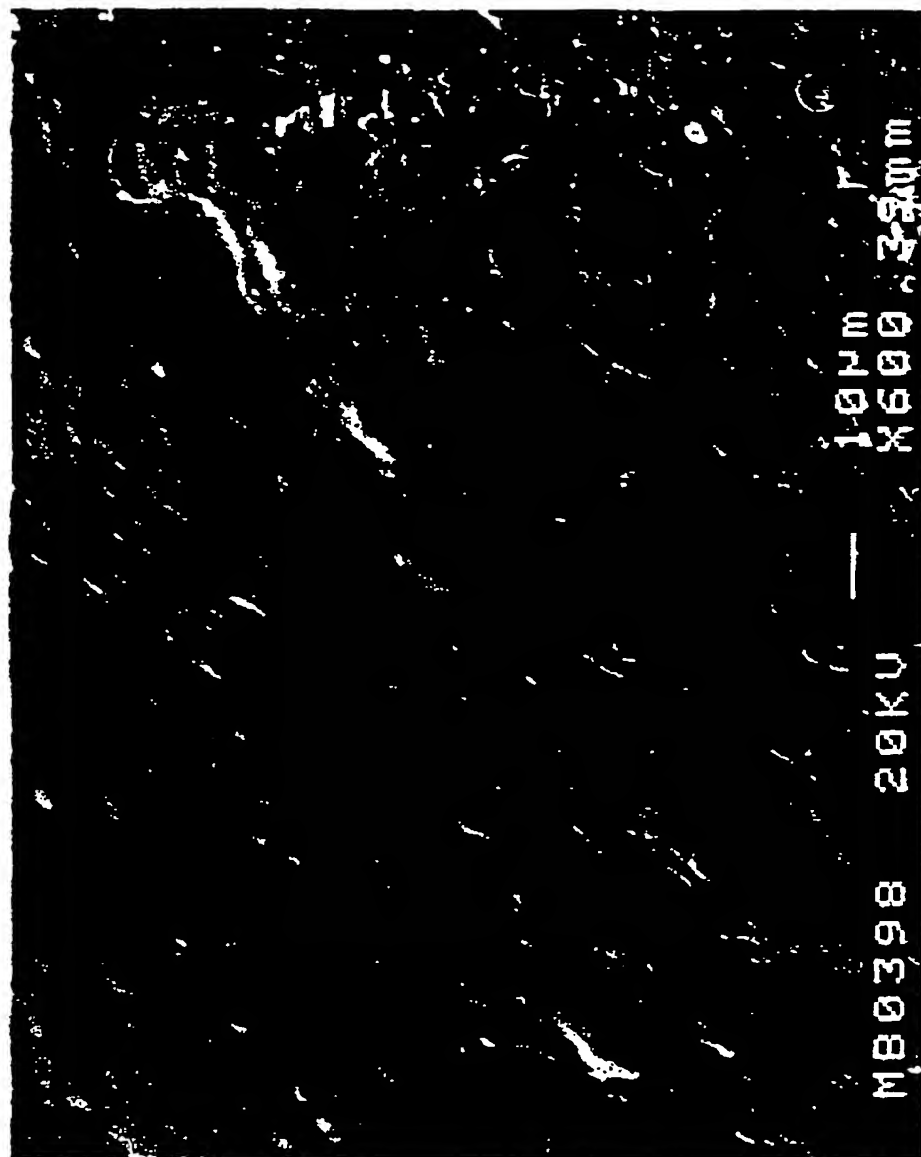


ES 2 137 862 A1



FIGURA 7

FIGURA 8





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

⑪ ES 2 137 862

⑫ N.º solicitud: 009701816

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 31.07.1997

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.º: A61K 9/16, 9/50

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	EP 642797 A (TAKEDA CHEMICAL IND) 15.03.1995. ejemplo 6.	1-5,7-17, 19-25
X	WO 9325204 A (ETHYPHARM) 23.12.1993, reivindicaciones 1-3,5,6,9.	1-4,6,8, 9,13
A	EP 773025 A (ESTEVE QUIMICA) 14.05.1997, todo el documento.	1-25
A	EP 519144 A (ILSAN ILAC VE HAMMADDELERI) 23.12.1992, todo el documento.	1-25
A	WO 9702020 A (BYK GULDEN LOMBERG) 23.01.1997, todo el documento.	1-25
A	ES 2096080 T (BYK GULDEN LOMBERG) 01.03.1997, todo el documento.	1-25

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
13.09.1999

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/1